

كلية الصيدلة
السنة الخامسة
2024-2025

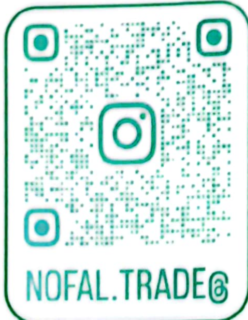


الكيمياء الدوائية

القسم العملي

مدرس المقرر:
د.مها رحال
د.ولاء دياب

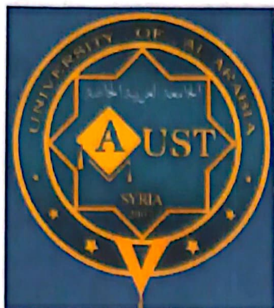
مقرر كامل





مكتبة NOFAL نوفل

فرع حماة: المدينة – مقابل مدرسة الراهبات
فرع الجامعة العربية للعلوم والتكنولوجيا– تل قرطل
0999860787- 0964783265



الجامعة العربية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الكيمياء الدوائية

القسم العملي

أ. د. صالح طريفي

د. عماد سكوتي

2022-2023

حمض الفوليك
Folic Acid

التسمية **IUPAC name**

2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid

الصفات الفيزيائية:

مسحوق بلوري أصفر أو برتقالي.

غير منحل عملياً في الماء وفي أغلب المحلات العضوية، ينحل في المحاليل الحمضية والقلوية الممددة.

الصيغة:

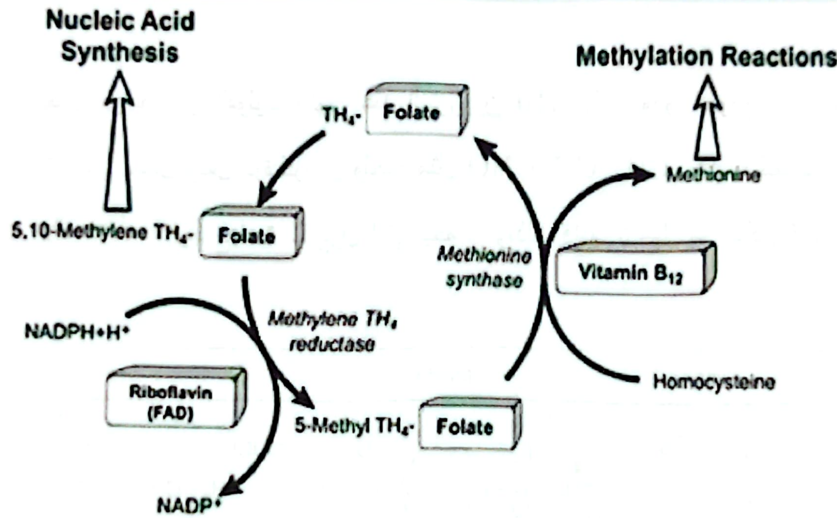


الصيغة المجملة: $C_{19}H_{19}N_7O_6$

الوزن الجزيئي: 441.40 g/mol

التأثير الدوائي :

- يصنف حمض الفوليك ضمن مجموعة الفيتامينات المنحلة بالماء (يطلق عليه أيضاً اسم فيتامين B9)، وهو ضروري لاصطناع الحموض النووية (RNA-DNA) لذلك يعد هذا الفيتامين ضروري لنمو وتضاعف الخلايا.
- يعتبر مهماً لنمو الجنين والطفل ولتكوّن كريات الدم الحمراء ولتجدّد الخلايا المختلفة في الجسم.
- يدخل حمض الفوليك أيضاً كعامل مساعد (cofactor) في العديد من التفاعلات الحيوية.
- يسبب عوزه فقر دم كبير الكريات، تقرحات في الفم واللسان، واضطرابات في الجلد والشعر والأظافر.



علاقة البنية بالتأثير:

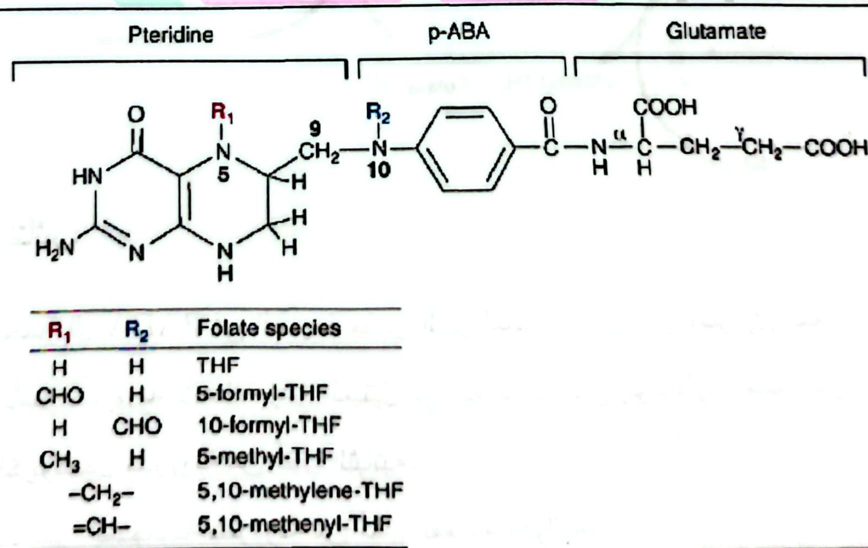
- وجود جسر ال PABA في الصيغة مابين الغلوتامات و البتيريدين ضروري للفعالية و نوعي جداً.
- زمرة الأمين ضرورية لإضافة زمرة الميتيل في العمليات التي يتواسطها حمض الفوليك.
- زمرة الكربوكسيل ضرورية من أجل الثباتية.
- الحلقات غير المتجانسة ضرورية من أجل الفعالية الدوائية.

- استبدال زمرة الأمين في البارا أمينو بنزوئيك يسبب فقدان الفعالية إلا إذا استبدل بزمر يمكن استقلابها في الجسم إلى الأمين مثل NO_2, NO.
- يتم تحويل الفيتامين إلى الشكل الفعال عبر إرجاع حلقة البتيريدين حيث تتم إضافة 4 ذرات هيدروجين فيتحول إلى مركب تترا هيدروفولات THF الشكل الفعال لحمض الفوليك والذي يعمل كمرافق أنزيمي للعديد من التفاعلات الحيوية.



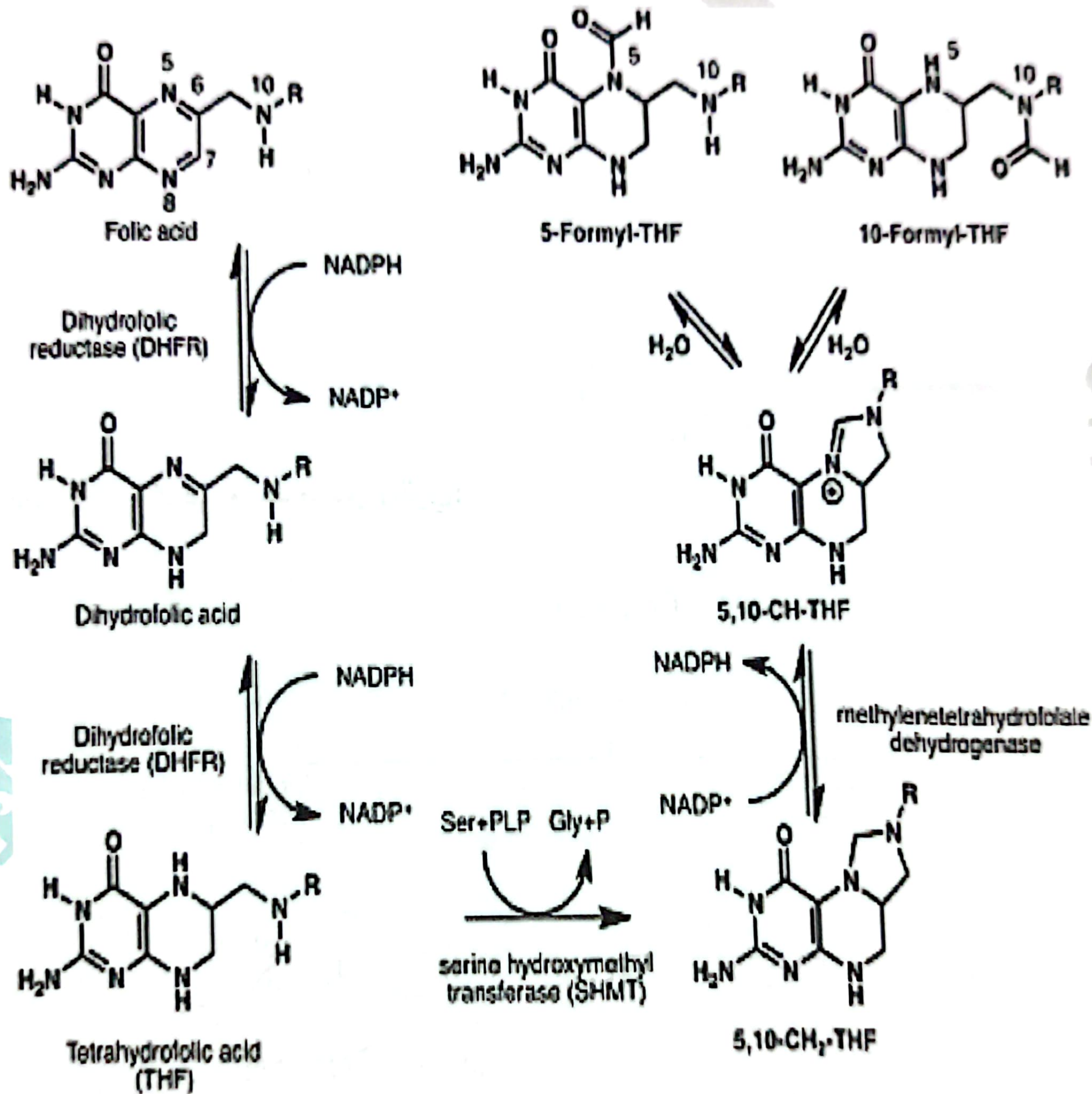


- الموقع الفعال في حمض الفوليك يكون عند النتروجين N5, N10 وهو الموقع الذي يستخدم كمرافق أنزيمي بسبب قدرته على حمل ونقل ذرة كربون واحدة مثل CH_3, CH_2, CH, CHO، كما له القدرة على الدخول في عمليات الأكسدة أو الإرجاع لذرة الكربون التي يحملها وبذلك فإنها تتحول من شكل كيميائي إلى آخر.



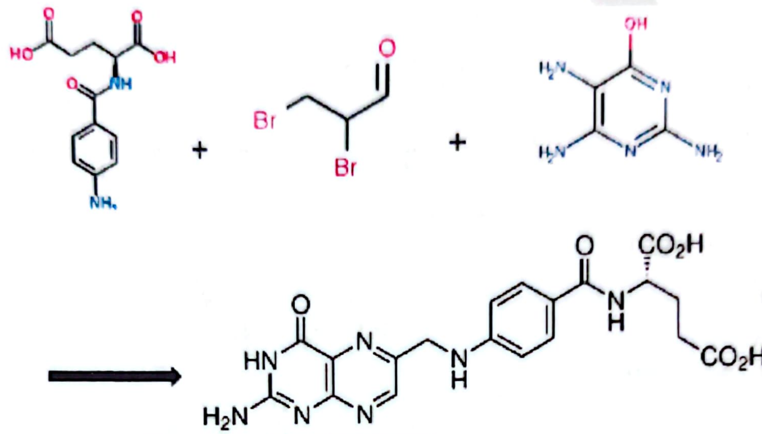
R_1	R_2	Folate species
H	H	THF
CHO	H	5-formyl-THF
H	CHO	10-formyl-THF
CH_3	H	5-methyl-THF
$-CH_2-$		5,10-methylene-THF
$=CH-$		5,10-methenyl-THF

- إن الأشكال المرجعة من الفيتامين خاصة ديهيدروفولات وتتراهيدروفولات غير المستبدلة تكون غير ثابتة كيميائياً يمكن أن تتفكك بسهولة بين C9, N10 معطية بتيريدين مستبدل وبارا أمينوبنزويل غلوتامات والذين لا يملكان فعالية حيوية.

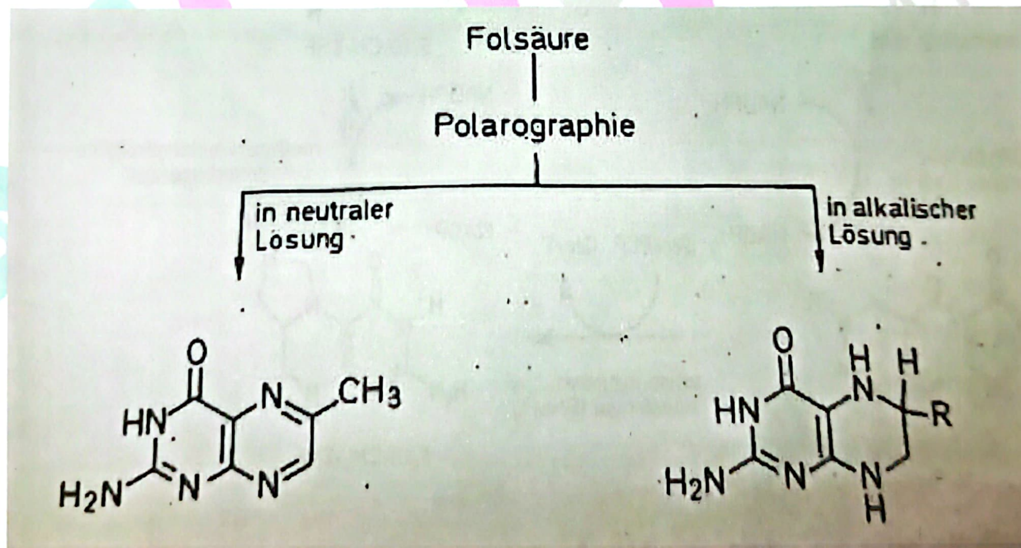


الاصطناع:

يتم اصطناع حمض الفوليك كيميائياً عبر مرحلة واحدة وذلك بتفاعل 4–هيدروكسي 2–5–6–ثلاثي أمينوبيريميدين مع ثنائي بروموبروبان ألدهيد وحمض بارا أمينو بيترويل غلوتاميك وفق ما يلي:



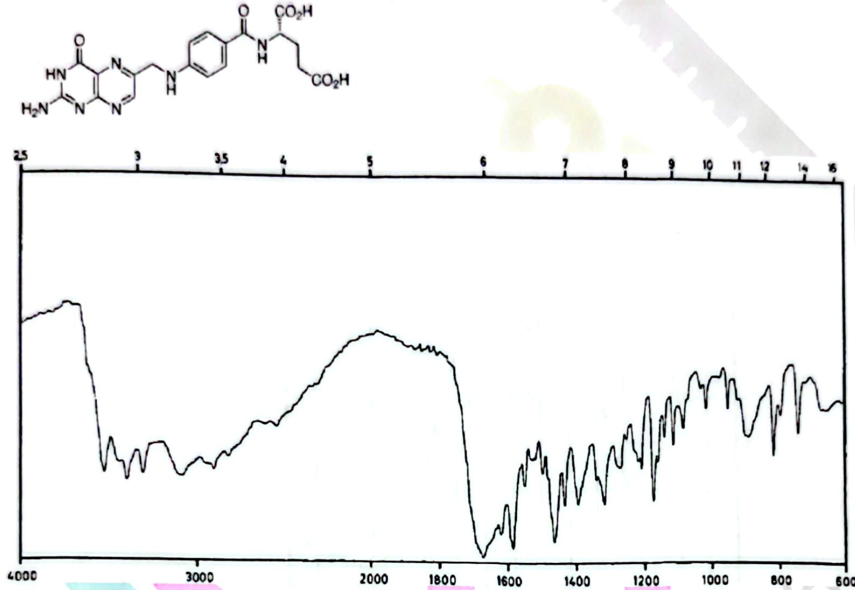
سلوك حمض الفوليك في وسط معتدل وقلوي:



الأشكال الصيدلانية: مضغوطات، كبسول، أمبول.

الذاتية:

1- طيف الأشعة تحت الحمراء IR: وذلك من خلال تحضير قرص منه بواسطة بروميد البوتاسيوم KBr وتسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء ومقارنته مع طيف المركب العياري.

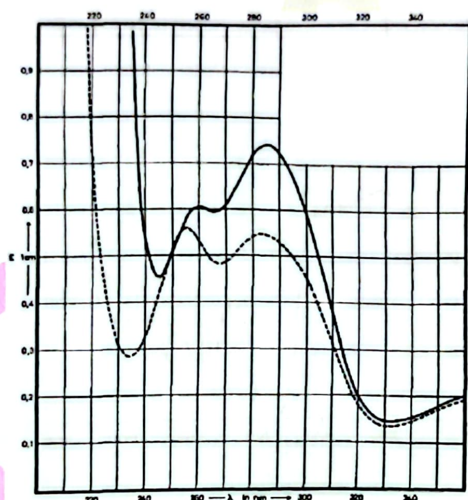


الزمرة الوظيفية المميّزة	العدد الموجي
امتطاط الرابطة N-H	$3300\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C=C العطرية	$1600+1475\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C-H= العطرية	$3050+3150\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة O-H	$3500\ cm^{-1}$
انحناء خارج المستوي تعبّر عن الرابطة CH_3	$1450\text{-}1375\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C=O الكربونيل	$1700cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C-O	$1200cm^{-1}$

2- طيف الأشعة فوق البنفسجية :

يذاب 20mg من حمض الفوليك في هيدروكسيد الصوديوم [0.1M] ويمدد في دورق حجمي 100ml،

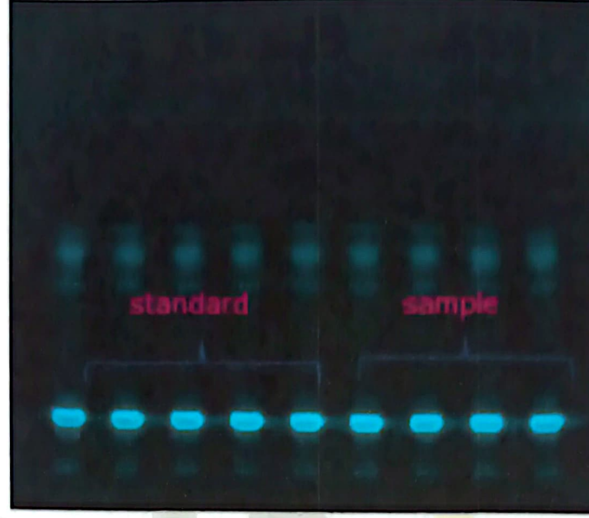
ثم يؤخذ 5ml من المحلول المحضر ويتم التمديد إلى 100mlبواسطة المحل السابق، وتقاس الامتصاصية ضمن مجال λ=200-400nm فتكون الامتصاصية أعظمية عند الطولين الموجيين λ=255,284nm.



أما نسبة الامتصاصية عند طول الموجة 284 إلى الامتصاصية عند طول الموجة 365 تكون في المجال بين 2.80-3.00

3- كرماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC :

- يذاب 50mg من حمض الفوليك العياري في مزيج من الأمونيا المركزة 2 حجم والميتانول 9 حجم ويمدد في دورق حجمي 100ml بنفس المحل.
- تعاد نفس التجربة على عينة حمض الفوليك المدروسة
- نطبق جزء من المحاليل السابقة على صفائح السيلكاجل ثم نجفف في الهواء ونفحص عند طول الموجة 365nm، نحصل على تطابق في الحجم والفلورة لمحلولي العياري والعينة.



4- درجة الانصهار: 248 C° -250 C°.

5- زاوية الدوران النوعي :

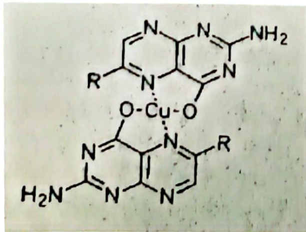
بين 18+ و 22+ وتحضر العينة بإذابة 0.25g من حمض الفوليك العياري في هيدروكسيد الصوديوم [0.1M] ويمدد في دورق حجمي 25ml بنفس المحل .

6- درجة الحموضة:

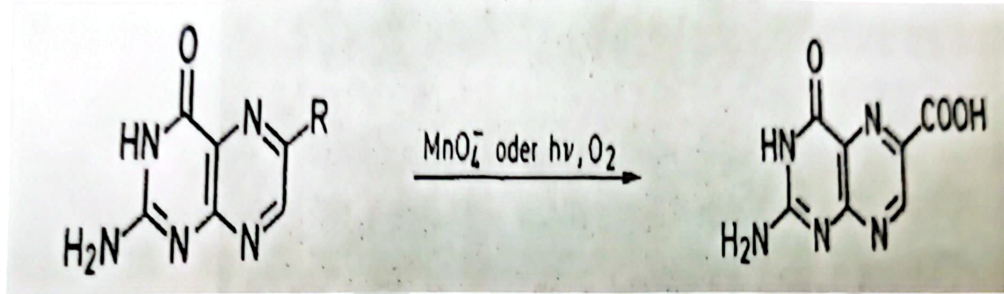
يحضر معلّق 10% حمض الفوليك في الماء المقطر، وذلك بتعليق 1g من المادة في 10ml من الماء المقطر ويتم قياس pH المحلول.

تتراوح درجة الحموضة بين 4-5.

7- التفاعل مع كبريتات النحاس: نضيف إلى 1ml من محلول حمض الفوليك في هيدروكسيد الصوديوم 1ml من كبريتات النحاس فيتشكل معقّد بلون أخضر فاتح.



8- التفاعل مع برمنغنات البوتاسيوم: نضيف إلى 1ml من محلول حمض الفوليك في هيدروكسيد الصوديوم قطرة إلى قطرتين من برمنغنات البوتاسيوم فيظهر لون أخضر غامق يتحول بعد مرور 10 دقائق إلى البني.

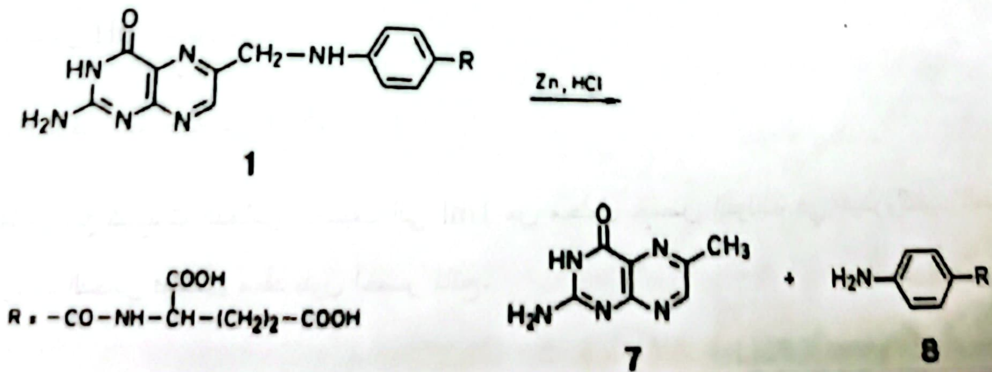


9- التفاعل مع كاشف نسلر: وهو عبارة عن مزيج من كلوريد الزئبق ويوديد البوتاسيوم في الوسط القلوي.

نضيف إلى 1ml من محلول حمض الفوليك في هيدروكسيد الصوديوم 1ml من كاشف نسلر فيتشكل معقّد بلون أصفر برتقالي دليل على وجود زمر NH.

10-يضاف إلى 5mg من المادة 5ml من هيدروكسيد الصوديوم 0.1M مع 45ml من حمض كلور الماء 0.1N، و5g من الزنك ونحرك لمدة 45 دقيقة.

11-نأخذ 2ml من المحلول ونضيف له 2ml من محلول نتريت الصوديوم وبعد دقيقتين يضاف له 2ml من محلول -βنفتول في هيدروكسيد الصوديوم، يلاحظ بعد 2–3 دقائق ظهور لون برتقالي مع راسب بني.



المعايرة:

نحل 0.02g (20mg) من المادة في 100ml من هيدروكسيد الصوديوم 0.1M.

نأخذ 5ml من المحلول السابق ونمدد حتى 100ml بهيدروكسيد الصوديوم.

نقيس الامتصاصية عند الطول الموجي λ=284nm، باستخدام هيدروكسيد الصوديوم كناصع.

الحسابات: نحسب كمية حمض الفوليك وفق العلاقة:

$$\frac{A}{Ax} = \frac{C}{Cx}$$

حيث A امتصاصي المحلول العياري 0.530 A_x امتصاصية العينة.

C تركيز المحلول العياري 0.01 mg/ml C_x تركيز العينة.

***انتهت المحاضرة**

ديكلوفيناك الصوديوم
Diclofenac Sodium

التسمية **IUPAC name**

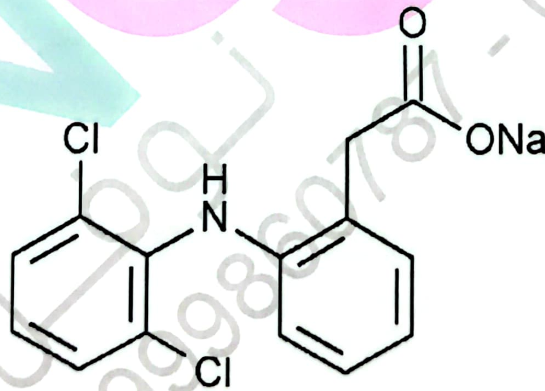
Sodium 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate

الصفات الفيزيائية:

مسحوق بلوري أبيض إلى أبيض مصفر، ضعيف الامتصاص للرطوبة.

ينحل باعتدال في الماء، ينحل بحرية في الميتانول، ينحل في الايتانول 96%، ضعيف الانحلال في الأسيتون.

الصيغة:

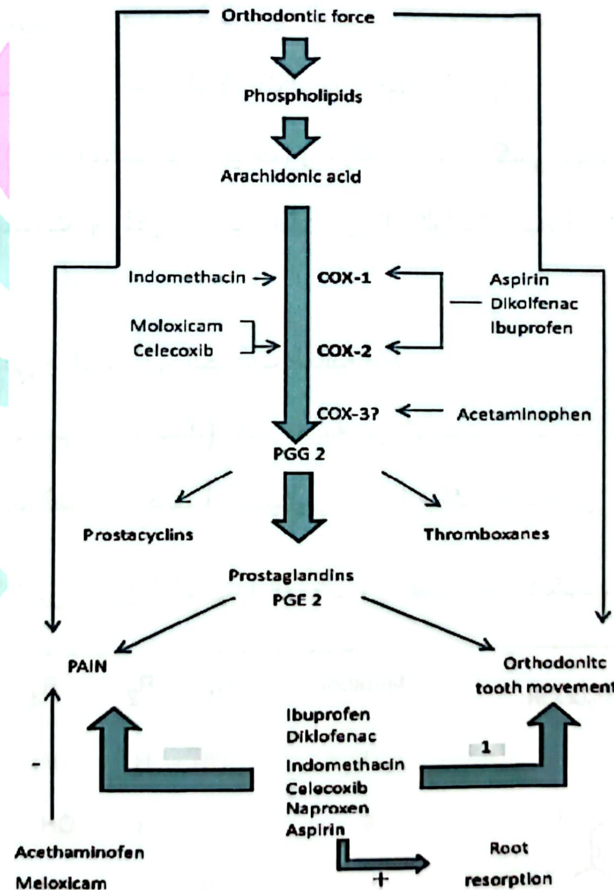


الصيغة المجملة: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

الوزن الجزيئي: 318.1 g/mol

التأثير الدوائي :

- ينتمي ديكلوفيناك الصوديوم إلى مجموعة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs من مشتقات phenylacetic acid كما يعد مسكن ألم وخافض حرارة.
- يقوم بتثبيط كل من Cox1, Cox2 بشكل غير نوعي وهي الأنزيمات المسؤولة عن تخليق البروستاغلاندين PGG2 الذي يعد طليعة البروستاغلاندينات الأخرى والتي تلعب دوراً فعالاً في إحداث الألم والالتهاب.
- يعود التأثير المضاد للالتهاب للديكلوفيناك إلى إنقاص مستوى البروستاغلاندينات في النسج المحيطية.
- كما أظهرت الدراسات In Vitro أن الديكلوفيناك يثبط تصنيع البروستاغلاندينات التي تقوم بتحسيس الأعصاب الواردة وتحفيز عمل البراديكينين وحدوث الألم.



علاقة البنية بالتأثير:

يتمتع الديكلوفيناك ببنية مشابهة لركازة أنزيم ال COX (أي مشابهة لحمض الأراشيدونيك) ويميل للارتباط مع COX1 عبر تشكيل روابط هيدروجينية .

- وجود ذرتي الكلور في الموقع أورثو في حلقة الفينيل يمنع دوران الحلقة مما يزيد من الفعالية.
- الاستبدال على إحدى الحلقتين العطريتين أو كليهما ينقص بشكل عام من الفعالية أو يغير منها.
- وجود حلقتي بنزن التي تؤمن الارتباط مع القناة الكارهة للماء في الموقع الفعال .
- استبدال زمرة حمض الخل بزمرة كربوكسيل يقود إلى زمرة فعالة أخرى من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الفعالة وهي مشتقات حمض الأنترانيليك Anthranilic Acid.
- وجود مجموعة الكربوكسيل ضرورية للفعالية المضادة للالتهاب وتلعب دور في عملية الاطراح .
- يمثل الشكل المستقلبات الرئيسية للديكلوفيناك حيث وجد ما يلي:

- المستقلبين الأول (4-هيدروكسي ديكلوفيناك) و الرابع (3-هيدروكسي ديكلوفيناك) ينقصان من الوذمة و يثبطان تصنيع البروستاغلاندينات و لكن بفعالية أقل من الديكلوفيناك ب30 ضعفاً على الأقل بناء على أساس الجرعة/التأثير.

- يؤثر المستقلبين الثاني و الثالث في الجرعات العالية فقط.

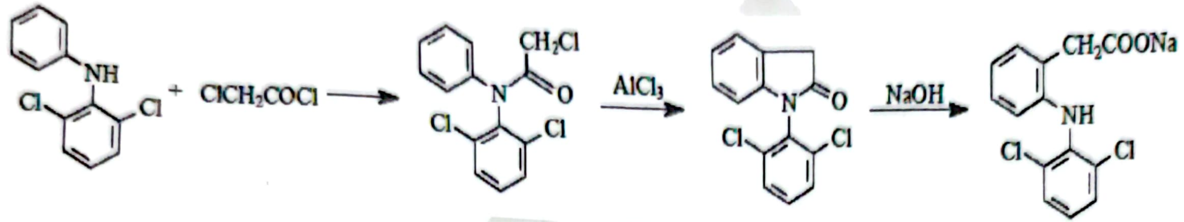
– المستقلب (4-هيدروكسي ديكلوفيناك) أكثر فعالية من الأسبرين بأكثر من 6 أضعاف في اختبار الوذمة وفعال كعلاج مساعد لالتهاب المفاصل حيث أن الديكلون بحد ذاته أكثر فعالية من الأسبرين ب 40 ضعف.

- كل المستقلبات لها تأثير مسكن للألم بينما المستقلب 4-هيدروكسي ديكلوفيناك أيضاً خافض للحرارة.

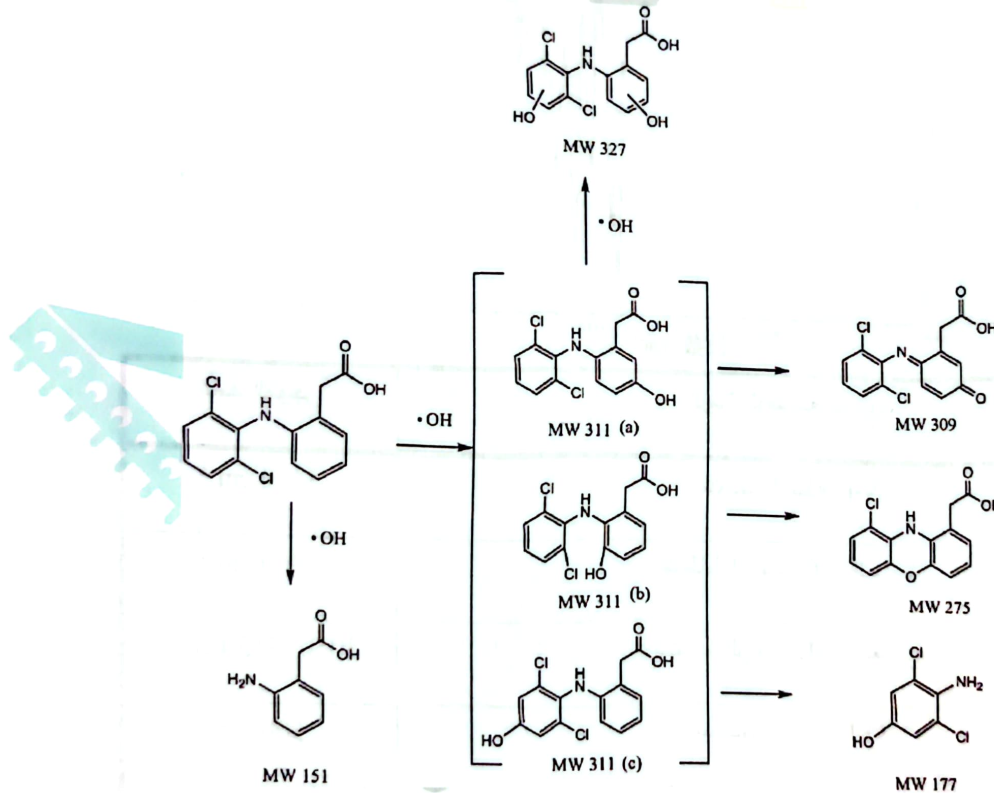
Metabolite	R_1	R_2	R_3
I	OH	H	H
II	H	H	OH
III	OH	H	OH
IV	H	OH	H

الاصطناع:

يتم بتفاعل N-phenyl-2,6-dichloroaniline مع chloroacetyl chloride فيتشكل chloroacetanilidine ثم يحدث تحلّق للمركب متبوعاً بالحلمهة القلوية ليعطي الديكلوفيناك.



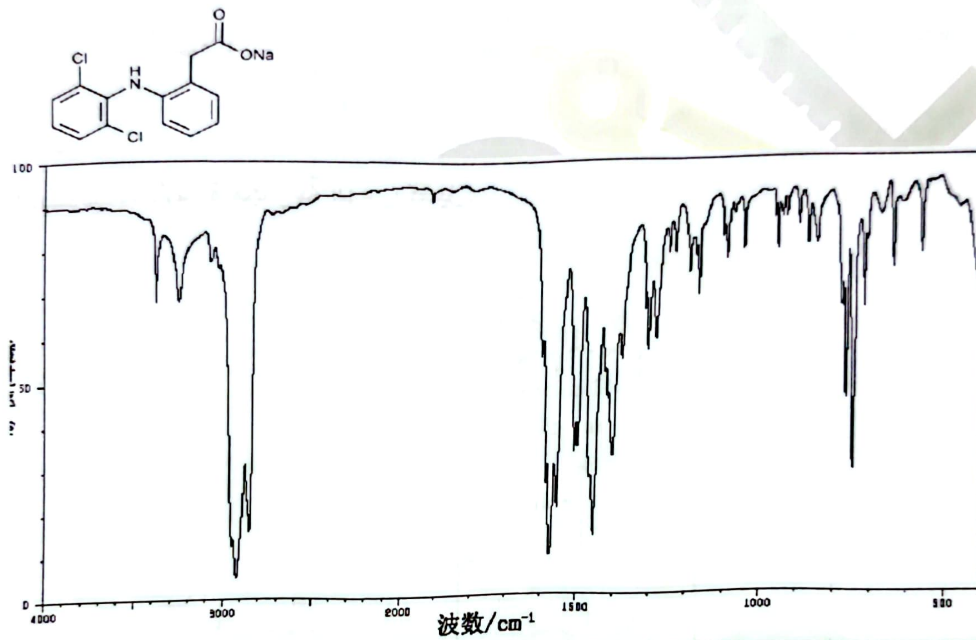
تخرب الديكلوفيناك بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل:



الأشكال الصيدلانية: مضغوطات، كبسولات، تحاميل، أمبول، هلامة، مستحلب هلامي، قطرة عينية.

الذاتية:

1. **طيف الأشعة تحت الحمراء IR:** وذلك من خلال تحضير قرص منه بواسطة بروميد البوتاسيوم KBr وتسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء ومقارنته مع طيف المركب العياري.

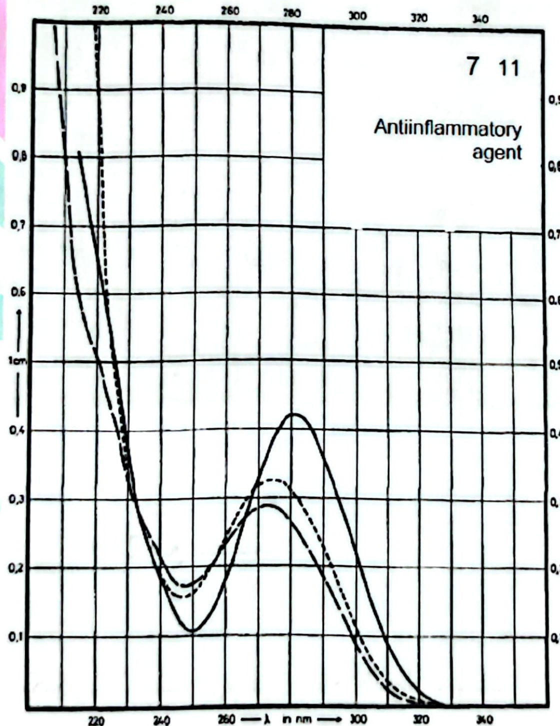


الزمرة الوظيفية المميّزة	العدد الموجي
امتطاط الرابطة N-H	$3400\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C=C العطرية	$1560\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C-H= العطرية	$3050+3150\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة O-H	$3500\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C=O الكربونيل	$1600 cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C-Cl	$750\ cm^{-1}$

2. طيف الأشعة فوق البنفسجية :

- يذاب 100mg من ديكلوفيناك الصوديوم في وسط من حمض كلور الماء 0.1M أو وسط من هيدروكسيد الصوديوم 0.1M أو الميتانول، ويمدد في دورق حجمي إلى 100mlبنفس المحل ، ثم نمدد 1ml من المحلول السابق إلى 100ml بواسطة دورق حجمي 100ml .

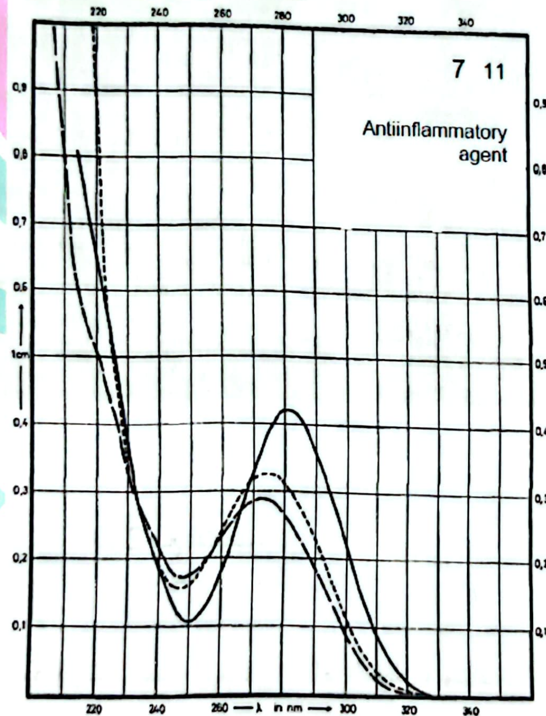
وتقاس الامتصاصية ضمن مجال λ=200-400nm فتكون الامتصاصية أعظمية عند طول الموجة λ=273nm في والوسط الحمضي وعند طول الموجة λ=275nm.في الوسط القلوي وعند طول الموجة λ=282 في الميتانول .



2. طيف الأشعة فوق البنفسجية :

- يذاب 100mg من ديكلوفيناك الصوديوم في وسط من حمض كلور الماء 0.1M أو وسط من هيدروكسيد الصوديوم 0.1M أو الميتانول، ويمدد في دورق حجمي إلى 100mlبنفس المحل ، ثم نمدد 1ml من المحلول السابق إلى 100ml بواسطة دورق حجمي 100ml .

وتقاس الامتصاصية ضمن مجال λ=200-400nm فتكون الامتصاصية أعظمية عند طول الموجة λ=273nm في والوسط الحمضي وعند طول الموجة λ=275nm.في الوسط القلوي وعند طول الموجة λ=282 في الميتانول .

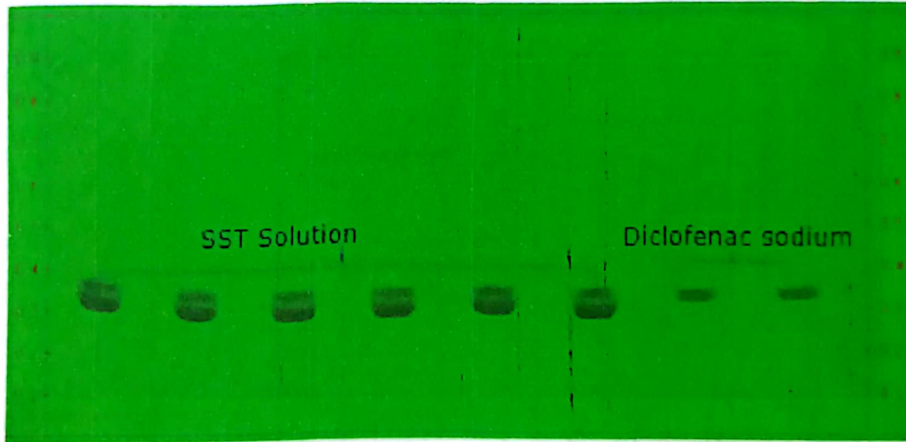


3. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC :

- المحلول العياري a: يذاب 25mg من ديكلوفيناك الصوديوم العياري في الميتانول ونمدد حتى يصبح الحجم 5ml بنفس المحل.
- تعاد نفس التجربة على عينة ديكلوفيناك الصوديوم المدروسة.
- نطبق جزء من المحاليل السابقة على صفائح السيلكاجلGF254 ونستخدم الطور المتحرك:

أمونيا مركزة : ميتانول : خلات الإتيل بنسبة 80:10:10

- ثم نجفف في الهواء ونفحص عند طول الموجة 254nm.



4. درجة الانصهار: حوالي 280 C° مع التفكك.

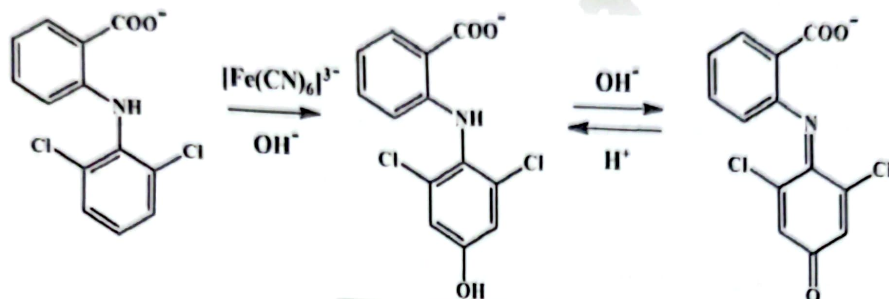
5. درجة الحموضة:

يحضر محلول 1% ديكلوفيناك الصوديوم في الماء المقطر، وذلك بإذابة 1g من المادة في 100ml من الماء المقطر ويتم قياس pH المحلول.

تتراوح درجة الحموضة بين 8.5 -7.0

6- ثابت التشرّد pKa: 3.99

7- **التفاعل مع فريسيانيد البوتاسيوم:** نضيف إلى 1ml من محلول ديكلوفيناك الصوديوم(10mg من المادة في 10ml من الإيتانول 96%) 1ml من فريسيانيد البوتاسيوم، ثم نضيف هيدروكسيد الصوديوم فنلاحظ ظهور لون أصفر.



8- **التفاعل مع كبريتات النحاس:** نضيف إلى 1ml من محلول ديكلوفيناك الصوديوم بضع قطرات من كبريتات النحاس فيتشكل معقد بلون أخضر.

9- **التفاعل مع كلوريد الحديد:** نضيف إلى 1ml من محلول المادة 1ml من كلوريد الحديد فيظهر لون أصفر برتقالي مع راسب.

10- **التفاعل مع كاشف نسلر:** وهو عبارة عن مزيج من كلوريد الزئبق ويوديد البوتاسيوم في الوسط القلوي.

نضيف إلى 1ml من محلول المادة 1ml من كاشف نسلر فيتشكل معقّد بلون برتقالي بني مع تشكل راسب دليل على وجود زمر NH.

11- **التفاعل مع سلفات الفانيلين:** يضاف إلى 1ml من محلول المادة 1ml من محلول سلفات الفانيلين فيتشكل لون يتدرج بين الأصفر للبنفسجي لاحتوائه على مجموعة الأمين الثانوية.

12- **التفاعل مع كاشف ليبرمان** (1g من نتريت الصوديوم في 10ml من حمض الكبريت المركز): يضاف إلى 1ml من محلول المادة 1ml من الكاشف و1ml من HCl المركّز فيتشكل لون يتدرج بين البني للأحمر.

13– التفاعل مع كاشف ماندلين (فاندات الأمونيوم في حمض الكبريت المركز): يضاف إلى 1ml من محلول المادة 1ml من الكاشف فيتشكل لون يتدرج بين البني للأحمر .

14– يذاب 10mg من المادة في 10ml ايتانول 96%، نأخذ 1ml من المحلول ونضيف له 0.2ml من مزيج محضر مباشرةً قبل الاستخدام مكون من حجوم متساوية من محلول فريسيانيد البوتاسيوم 6g/L ومحلول كلوريد الحديد 9g/L، نترك المزيج 5دقائق بعيداً عن الضوء ثم نضيف له 3ml من حمض كلور الماء 10g/L ويترك 15 دقيقة في الظلام. نلاحظ ظهور لون أو راسب أزرق.

15– الكشف عن شوارد الصوديوم: يذاب 60mg من المادة في 0.5ml ميتانول ونضيف له 0.5ml ماء، نضيف 2ml من محلول كربونات البوتاسيوم 150g/l نسخن حتى الغليان ثم نضيف 4ml من محلول انتموات البوتاسيوم، نسخن حتى الغليان ثم نبرد بواسطة حمام ثلجي ونحك جدار الأنبوب بواسطة قضيب زجاجي. نلاحظ تشكل راسب أبيض.

المعايرة: (حسب ذاتية UV)

- يذاب 100mg من ديكلوفيناك الصوديوم في 60ml من الميتانول ، ويمدد في دورق حجمي سعة 100ml بنفس المحل ، نأخذ 1ml من المحلول السابق إلى دورق 100ml ونكمل الحجم باستخدام حمض كلور الماء 0.1M.

نقيس الامتصاصية عند الطول الموجيλ=273nm، باستخدام حمض كلور الماء 0.1M كناصع.

الحسابات: نحسب كمية ديكلوفيناك الصوديوم وفق العلاقة:

$$\frac{A}{Ax} = \frac{C}{Cx}$$

حيث A امتصاصية المحلول العياري A_x امتصاصية العينة.

C تركيز المحلول العياري 0.01 mg/ml C_x تركيز العينة.

بحيث تكون امتصاصية العياري:

المعايرة: (حسب دستور الأدوية الأمريكي)

نحل 450mg من مجهول المادة في 25ml من حمض الخل الثلجي، ونعاير بحمض فوق الكلور Perchloric acid 0.1N، نحدد نقطة نهاية المعايرة كمونياً.

كل 1ml من حمض فوق الكلور 0.1N يعادل 31.81mg من ديكلوفيناك الصوديوم.

***انتهت المحاضرة*

المعايرة: (حسب دستور الأدوية الأمريكي)

نحل 450mg من مجهول المادة في 25ml من حمض الخل الثلجي، ونعاير بحمض فوق الكلور Perchloric acid 0.1N، نحدد نقطة نهاية المعايرة كمونياً.

كل 1ml من حمض فوق الكلور 0.1N يعادل 31.81mg من ديكلوفيناك الصوديوم.

***انتهت المحاضرة**

بيريدوكسين هيدروكلوريد (فيتامين B6)
Pyridoxine Hydrochloride (Vitamin B6)

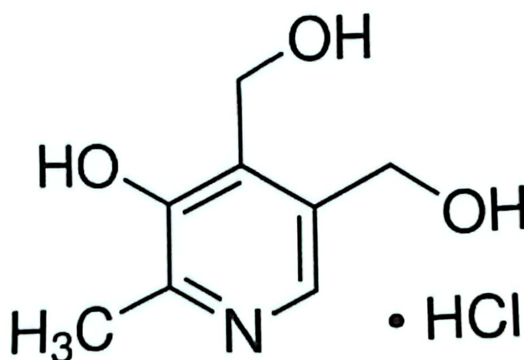
التسمية

IUPAC name

(5-hydroxy-6-methylpyridine-3,4-diyl)dimethanol hydrochloride.

الصفات الفيزيائية:

مسحوق بلوري أبيض، ينحل بحرية في الماء، ضعيف الانحلال في الإيتانول (96%).



الصيغة:

الصيغة المجملة: $C_8H_{11}NO_3.HCl$

الوزن الجزيئي: 205.6 g/mol

التأثير الدوائي :

- يتحول البيريدوكسين داخل الكريات الحمراء إلى البيريدوكسال فوسفات وبشكل أقل إلى البيريدوكسامين فوسفات والتي تعتبر ركائز أنزيمية Coenzymes للعديد من الوظائف الاستقلابية المؤثرة باستخدام البروتينات والكربوهيدرات والدهون، ومن الوظائف التي يتدخل بها:

1- تحويل التريبتوفان إلى النياسين أو السيروتونين.

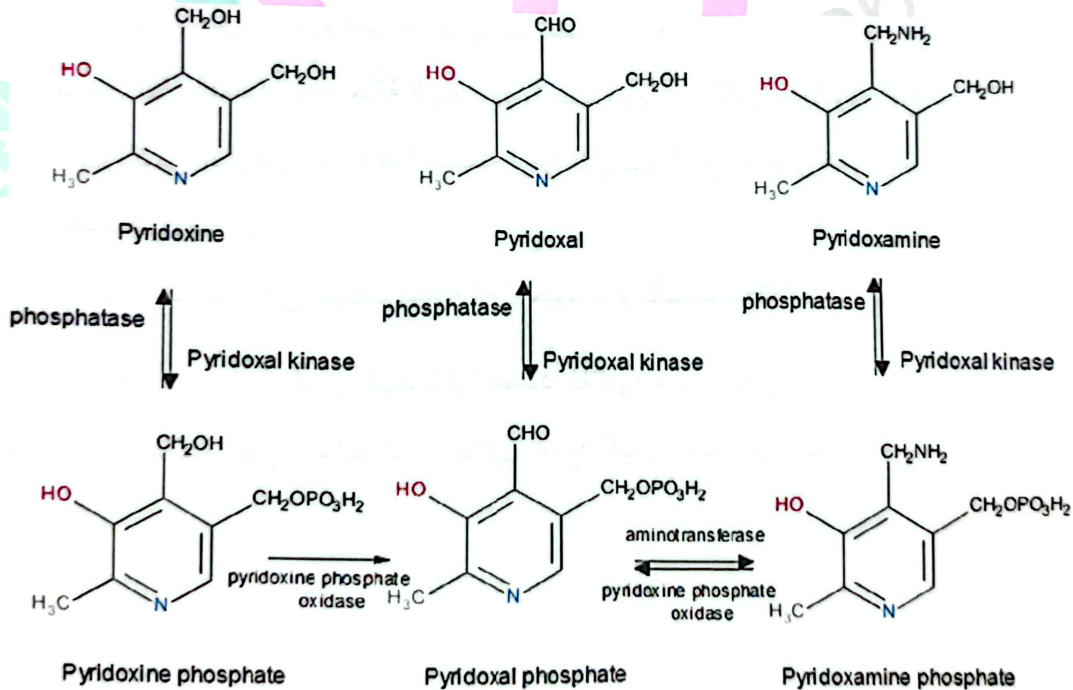
2- تفكيك الغليكوجين إلى الغلوكوز-1-فوسفات.

3- تحويل الأوكسالات إلى الغليسين.

4- تصنيع غاما أمينوبوتيريك أسيد في الجهاز العصبي المركزي.

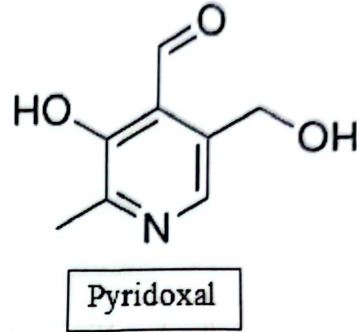
5- اصطناع الهيم.

- يستطب البيريدوكسين لعلاج عوز الفيتامين والوقاية من اعتلال الأعصاب المحيطي المحرض بالإيزونيازيد كما تم الموافقة عليه من قبل جمعية الصحة الكندية لعلاج الغثيان والإقياء في الحمل بالمشاركة مع الدوكسيلامين في نفس المنتج.

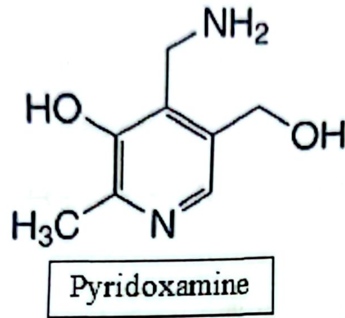


علاقة البنية بالتأثير:

- يمكن استبدال الهيدروكسيل في الهيدروكسي ميتيل بالكربونيل أو الأمين كما في البيريدوكسال والبيريدوكسامين دون إزالة أو تغيير بالفعالية.



Pyridoxal



Pyridoxamine

- أسترة مجموعة هيدروكسي ميتيل في الموقع 5 مع حمض الفوسفور تعطي الشكل الفعال للفيتامين.
- إزالة أو حجب مجموعة هيدروكسي ميتيل يسبب نقصاً في الفعالية.
- يشترط من أجل الفعالية وجود حلقة البيريدين، وترتيب الوظائف الكحولية بالتوازي مع ذرة الآزوت حيث يتم فسفرة زمرة هيدروكسي ايتيل في الموقع ميتا بالنسبة لزمرة الآزوت، أما زمرة هيدروكسي ايتيل في الموقع بارا فيتم تحويلها في الجسم إلى زمرة اميد.
- استبدال حلقة البيريدين في المركب يجعله فعال حيوياً وذو تأثيرات مختلفة وعلى سبيل المثال:

مشتقات 5–إيتينل بيريدوكسين تملك تأثيراً مضاداً للالتهاب، كما تبدي مشتقات 6-فينيل إيتيل بيريدوكسين تأثيراً حاصراً لمستقبلات البورين ومشتقات 2–إيتينيل البيريدوكسين ذات تأثير مضاد للأورام.

الاصطناع:

الطريقة الأولى: كانت تستخدم في الإنتاج الصناعي للبيريدوكسين حتى العام 1990

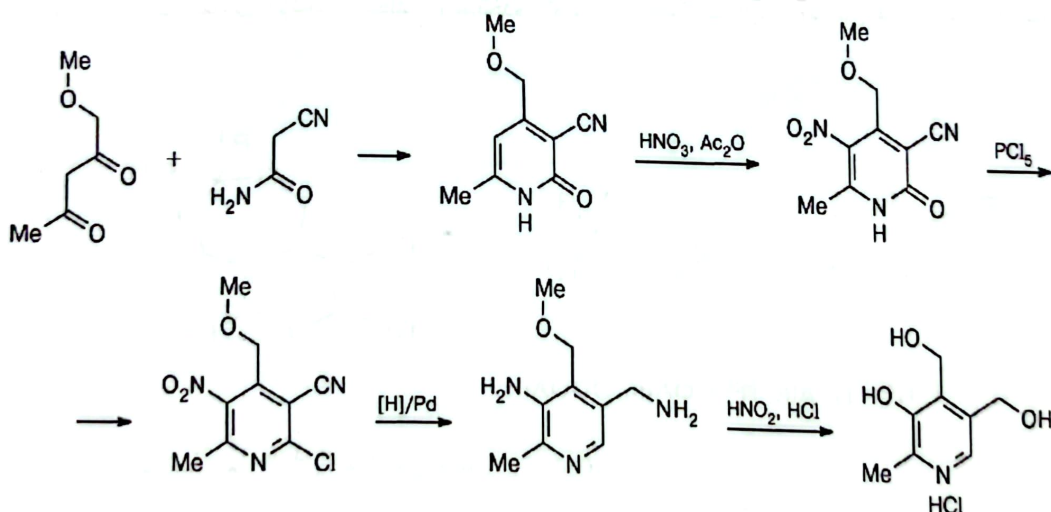
1– تفاعل ألكوكسي أسيتيل أسيتون مع سياناسيتأميد في الايتانول بوجود كمية من محفز كالبيبريدين.

2– يتفاعل المركب الناتج الوسطي (4–الكوكسي ميتيل 5–سيانو 2–ميتيل 6–بيريدون) مع حمض الآزوت الكثيف بوجود بلاماء حمض الخل لإدخال زمرة نترو على المركب.

3– يتفاعل المركب الوسطي الناتج مع خامس كلور الفوسفور لإدخال زمرة الكلور على حلقة البتيريدين.

4– يتم إرجاع زمرة النترو إلى امين بوجود وسيط البلاديوم.

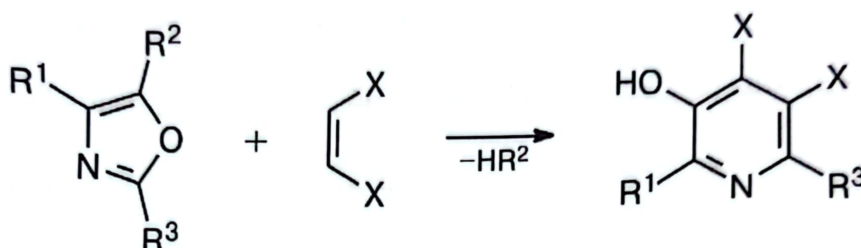
5– يتم استبدال جذر الأمين بالهيدروكسيل و جذر ميتيل امين بجذر هيدروكسي ميتيل بديأزة المركب ثم إعادة الترتيب بملح الديازونيوم في محلول حمض الكبريت و نتريت الصوديوم ثم حلمهة استر البيريدوكسين الناتج باستخدام حمض كلور الماء للحصول على البيريدوكسين.

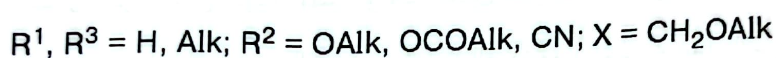


الطريقة الثانية: طريقة هاريس أو طريقة الأوكسازول.

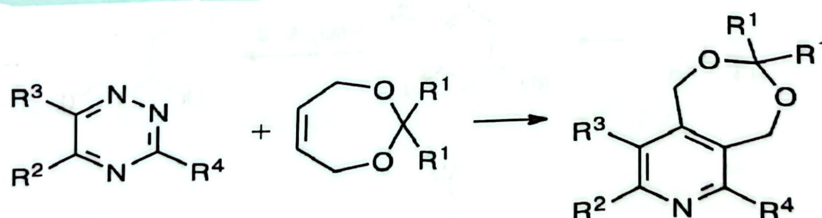
يتفاعل مركب أوكسازول دايئين وبشكل مفضل 5- الكوكسي اوكسازول دايئين مع الداي الكوكسي.

تصلح هذه الطريقة لاصطناع البيريدوكسين ومشتقاته.





الطريقة الثالثة: تسمى تفاعل الإدخال الحلقي وتستخدم لاصطناع مشتقات البيريدوكسين من تفاعل مركب ,4-2-11–



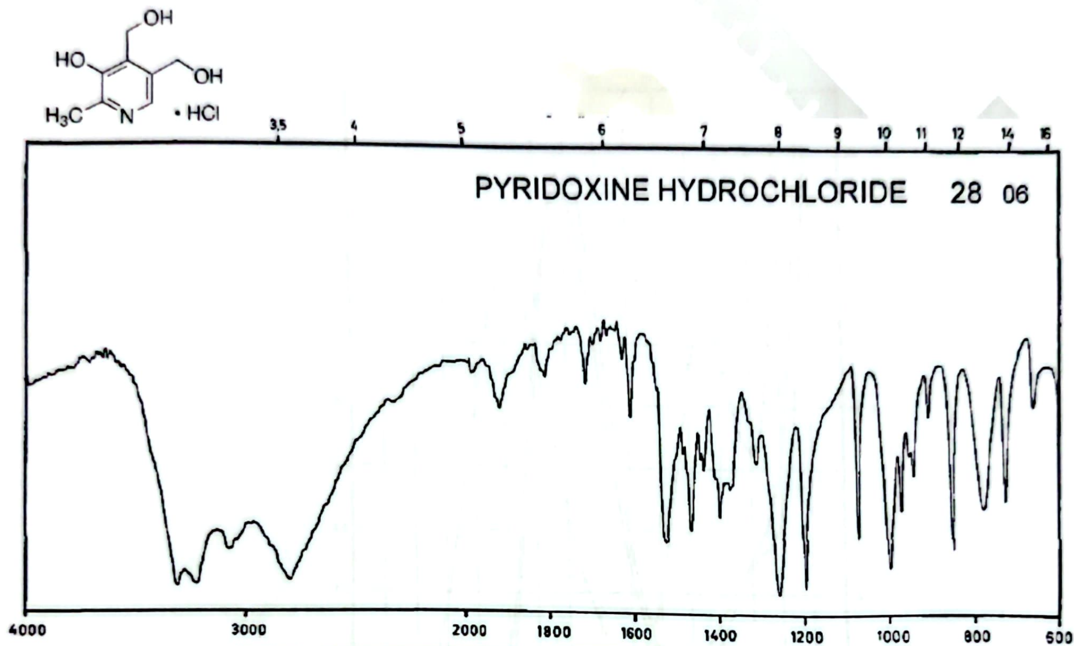


2-4- ترايزين المستبدلة مع الداي اينوفيلس dienophiles.

الأشكال الصيدلانية: مضغوطات، أمبول.

الذاتية:

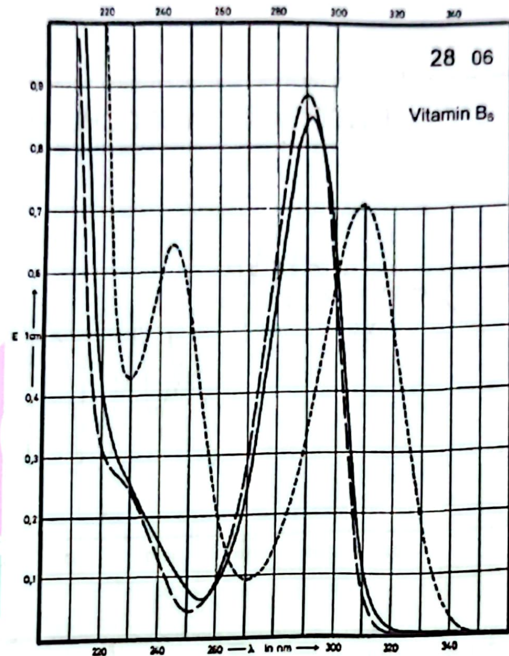
1- **طيف الأشعة تحت الحمراء IR:** وذلك من خلال تحضير قرص منه بواسطة بروميد البوتاسيوم KBr وتسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء ومقارنته مع طيف المركب العياري.



العدد الموجي	الزمرة الوظيفية المميّزة
3500 cm^{-1}	امتطاط الرابطة N-H
1300-1000 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C-O
1600+1475 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C=C العطرية
1450-1375 cm^{-1}	انحناء خارج المستوي تعبّر عن الرابطة CH_3
1550 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C=N
3500-3200 cm^{-1}	امتطاط الرابطة O-H

2- طيف الأشعة فوق البنفسجية :

يذاب 2mg من بيريدوكسين في حمض كلور الماء [0.1M] ويمدد في دورق حجمي 100ml، وتقاس الامتصاصية ضمن مجال λ=200-400nm فتكون الامتصاصية أعظمية عند الطول الموجي λ=290nm.



3- كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC :

- المحلول العياري: يذاب 0.10g من بيريدوكسين هيدروكلوريد العياري في الماء ويمدد حتى 10ml بنفس المحل.
- محلول العينة: يذاب 1.0g من المادة في الماء ويمدد حتى 10ml بنفس المحل.
- نطبق جزء من المحاليل السابقة على صفائح السيلكاجل ثم نجفف في الهواء.
- الكشف: نرش الصفائح بمحلول كربونات الصوديوم 50g/L في مزيج من الايتانول والماء بنسبة 70:30 ثم نجففها ونرش محلول Dichloroquinonechlorimide 1g/L وتفحص مباشرة. نحصل على تطابق في الحجم واللون والمكان لمحلولي العياري والعينة.

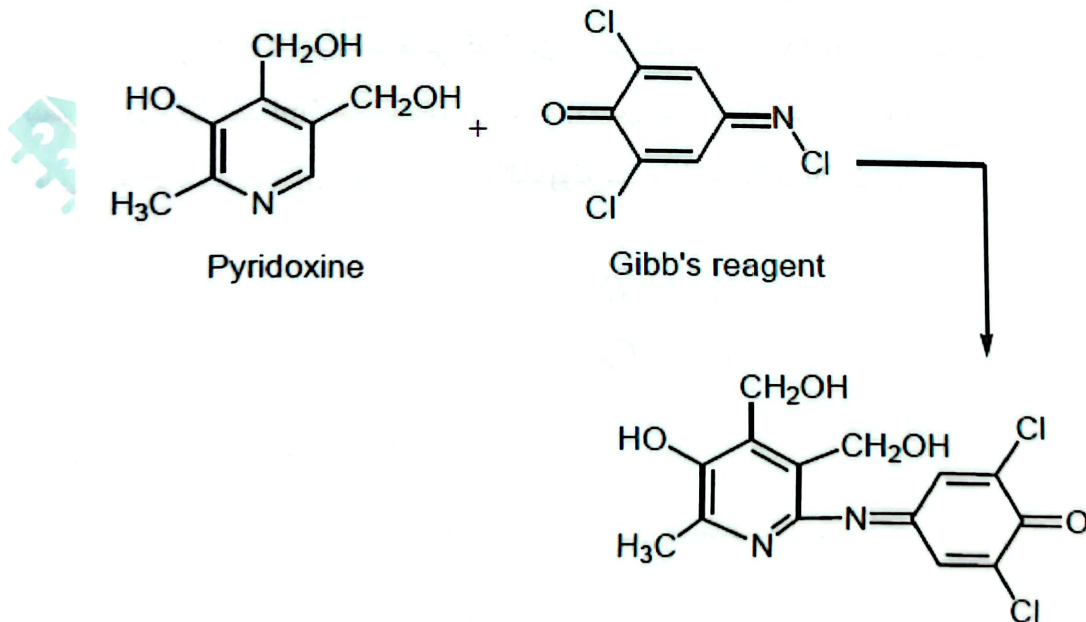
4- درجة الانصهار: حوالي 205C مع التفكك.

5- درجة الحموضة: يذاب 2.5 g من المادة في كمية من الماء ثم يمدد حتى 50ml بنفس المحل. تتراوح pH المحلول بين 2.4-3.0.

6- الكشف عن شوارد الكلوريد: يضاف إلى 2ml من محلول بيريدوكسين هيدروكلوريد في الماء قطرات من حمض الآزوت الممدد، ثم نضيف 1ml من نترات الفضة، نمزج ونترك الأنبوب ليرقد. نلاحظ تشكل رسابة بيضاء، نرشح بالإبانة لنتخلص من السائل، نعلق الرسابة في 2ml من الماء ونضيف 5ml أمونيا فتنحل الرسابة بسهولة.

7- التفاعل مع كاشف Gibb: نضيف إلى 1ml من محلول المادة 10ml من محلول اسيتات الصوديوم و 1ml من الماء و1ml محلول 2,6-dichloroquinon-4-chloroimine في الايتانول ونمزج، نلاحظ تشكل لون أزرق يتحول بسرعة إلى البني.

نعيد التجربة بإضافة 1ml من حمض البور بدلاً من الماء فنلاحظ عدم تشكل لون أزرق.



8- نضيف إلى 2ml من محلول المادة 0.5ml من حمض فوسفوتنغستي فنلاحظ تشكل رسابة بيضاء.

9- يتفاعل محلول المادة مع موليبدات الأمونيوم ويعطي لون أزرق باهت.

10- يتفاعل محلول المادة مع فانادات الأمونيوم ويعطي لون أصفر زيتي يتحول إلى أخضر غامق مع الوقت.

11- نضيف إلى 1ml من محلول المادة قطرات من كلوريد الحديد فنلاحظ تشكل معقد بلون بني محمر.

المعايرة: (حسب الدستور الأوروبي)

نحل 0.150g من المادة في 5ml من حمض الفورميك اللامائي.

نضيف 50ml من بلاماء حمض الخل.

يعاير بواسطة حمض فوق كلور الماء 0.1N، بوجود مشعر البنفسجية المبلورة حتى انقلاب اللون من البنفسجي الى الأزرق.

الحسابات: كل 1ml من حمض فوق كلور الماء تعادل 20.56mg من بيريدوكسين هيدروكلوريد.

المعايرة: (الطيفية)

نحل 25mg (0.025g) من المادة في كمية من حمض كلور الماء 0.1M ونكمل الحجم في دورق عياري 100ml بنفس المحل، ثم نأخذ 5ml من المحلول ونمددها بحمض كلور الماء حتى 100ml.

تقاس الامتصاصية للمحلول العياري والعينة المجهولة عند طول موجة $\lambda = 290nm$.

$$\frac{A}{Ax} = \frac{C}{Cx}$$

فتكون امتصاصية العياري 0.439

A امتصاصية المحلول العياري 0.439 — A_x امتصاصية العينة.

C تركيز المحلول العياري 0.01 mg/ml — C_x تركيز العينة.

***انتهت المحاضرة**



الجامعة العربية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الكيمياء الدوائية

القسم العملي

د. عماد سكوتي

أ. د. صالح طريفي

٢٠٢٣-٢٠٢٤

ديسيكلومين هيدروكلوريد
Dicyclomine Hydrochloride

التسمية **IUPAC name**

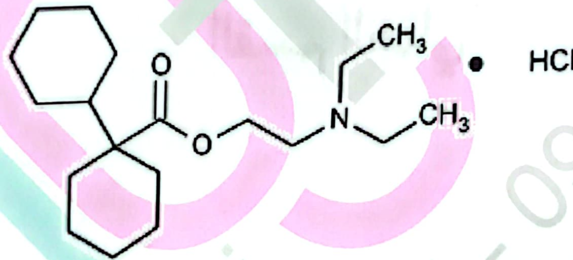
2-(Diethylamino)ethyl [bicyclohexyl]-1-carboxylate hydrochloride

الصفات الفيزيائية:

مسحوق بلوري ناعم ذو لون أبيض.

يذوب في الماء، وبسهولة في الكحول والكلوروفورم، وهو قليل الذوبان جداً في الإيتر.

الصيغة:



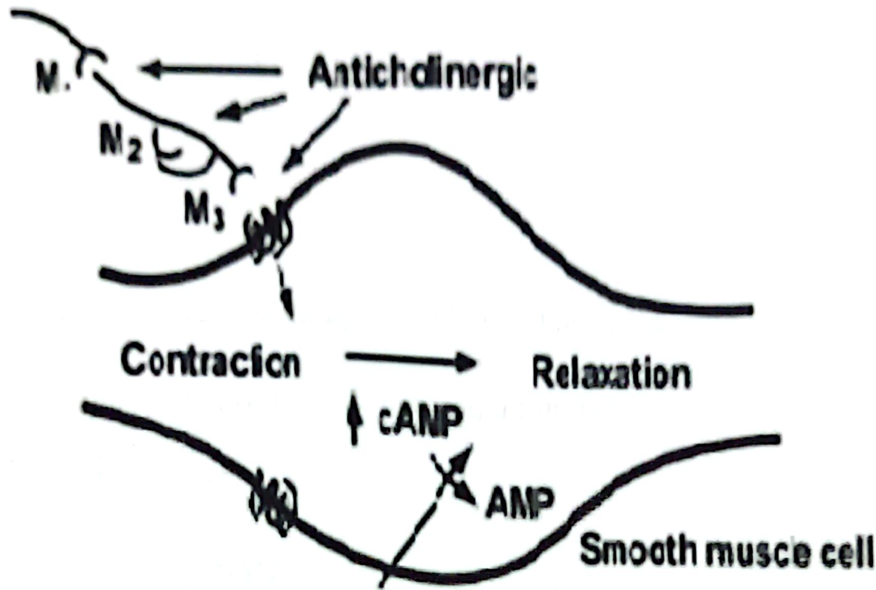
الصيغة المجملة: $C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$

الوزن الجزيئي: 345.95 g/mol

التأثير الدوائي :

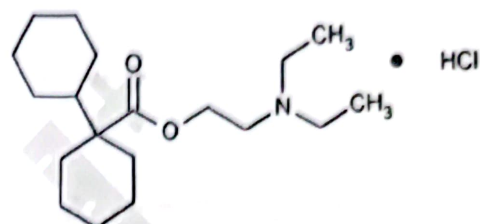
- يعتبر الديسيكلومين مضاد كولينرجي ومضاد تشنج يعمل على إرخاء العضلات الملساء في الجهاز الهضمي والبولي، وذلك من خلال حصر المستقبلات المسكارينية الموجودة هناك، فيمنع بذلك ارتباط وعمل الأسيتيل كولين.
- كما يقلل الديسيكلومين من الحركة الحوية للأمعاء وينقص من إفراز الحمض المعدي.

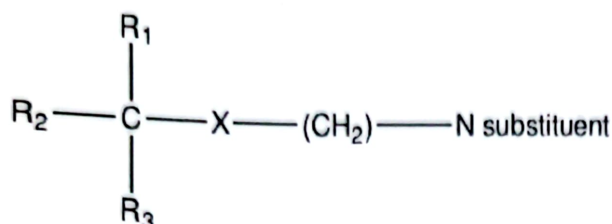
- يستخدم لمعالجة التشنجات العضلية في الجهاز الهضمي، والأعراض المرافقة لمتلازمة الأمعاء الهيوجة (الكولون العصبي).
- لا يستطب الديسيكلومين عند الأطفال دون ستة أشهر، ولا عند المرضعات.



علاقة البنية بالتأثير:

- يجب أن يكون R1 أوR2 كربون حلقي أو حلقة عطرية أو حلقة عطرية غير متجانسة، ولكن عندما يكون كلاهما مستبدل بحلقة يعطي المركب فعالية حاصرة عظمى. ويمكن أن تكون الحلقتان متشابهتان أو مختلفتان.
- يجب أن يكون R3 هيدروجين أو هيدروكسيل (OH-) أو هيدروكسي ميتيل (CH2OH-) أو أميد.
- وجود الإستر يعطي فعالية عالية للمركب كمضاد كولينرجي ولكن يمكن استبداله بإيتر أو يكون كربون فقط.
- يمكن أن يكون الأمين ثالثي أو ملح أمونيوم رباعي، مع مستبدلات ألكيلية مختلفة (ميتيل، إيتيل، بروبيل، إيزوبروبيل).
- المسافة بين الكربون المستبدل بحلقات والأمين يجب ألا تتجاوز 4 ذرات كربون لأن المركب يفقد فعاليته، ولكن عندما تكون المسافة بينهما ذرتي كربون فقط يعطي المركب فعالية عالية.

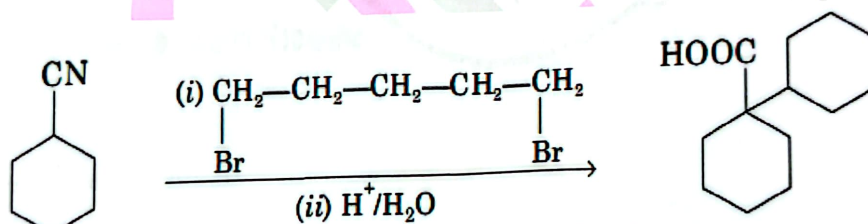




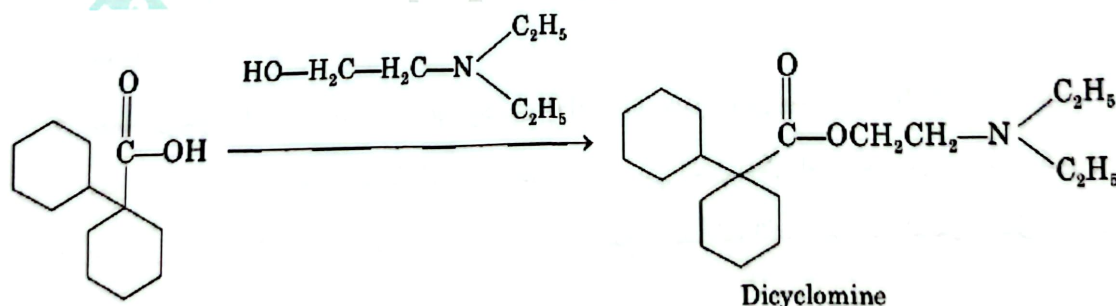
الاصطناع:

يتم اصطناع ديسيكلومين كيميائياً انطلاقاً من Cyclohexylnitrile وفقاً للخطوات التالية:

أ- يتم ألكلة Cyclohexylnitrile بمركب 1, 5-dibromopentane فينتج مركب وسيط Cyclohexane يتم حلمهته للحصول على الحمض.



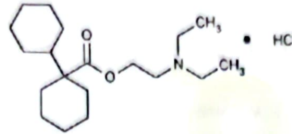
ب- يتم أسترة الحمض الناتج باستخدام N, N-diethylamino ethanol للحصول على الديسيكلومين.

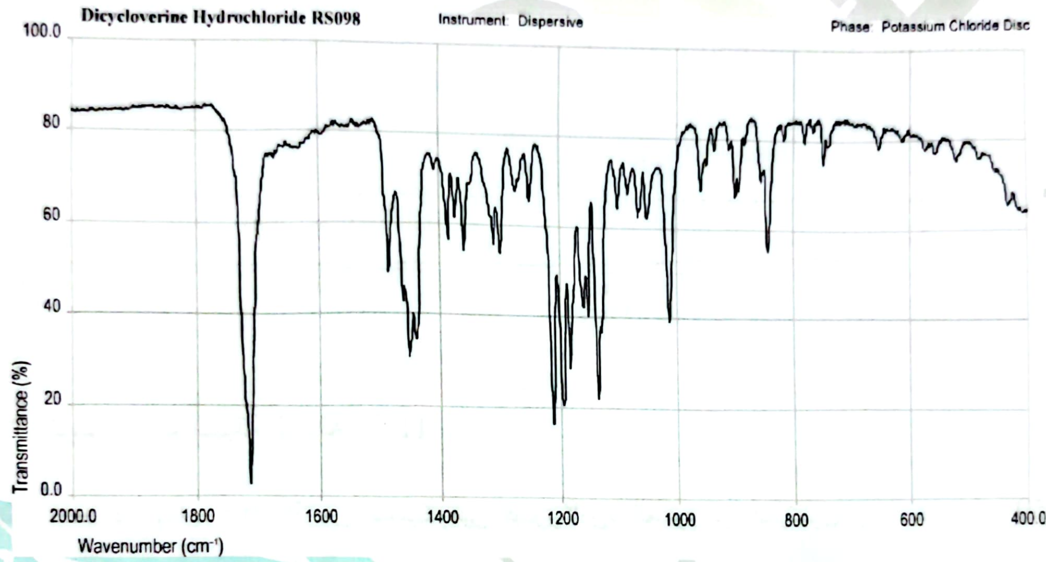


الأشكال الصيدلانية: مضغوطات، شرابات.

الذاتية:

١- **طيف الأشعة تحت الحمراء IR:** وذلك من خلال تحضير قرص منه بواسطة كلوريد البوتاسيوم KCl وتسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء ومقارنته مع طيف المركب العياري.



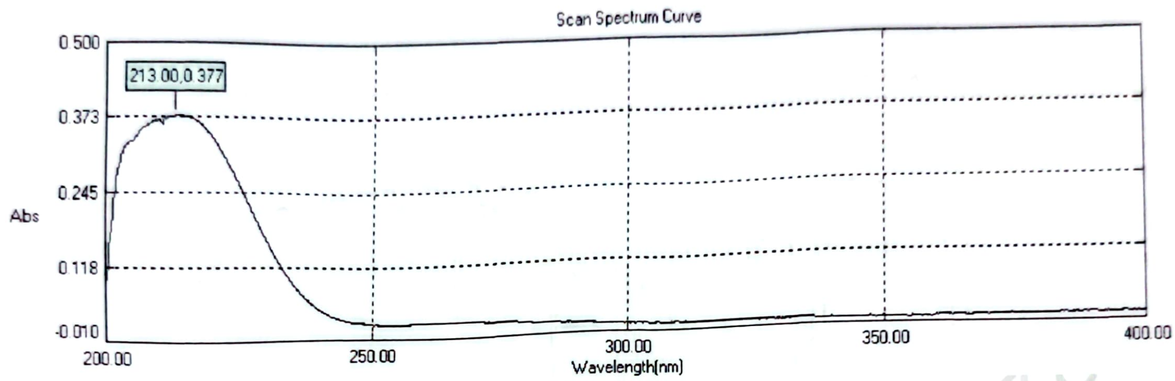


العدد الموجي	الزمرة الوظيفية المميّزة
1136 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C-N
1184 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C-O
2924 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C-H
1717 cm^{-1}	امتطاط الرابطة C=O الإستر

٢– طيف الأشعة فوق البنفسجية UV:

يذاب 50 mg من ديسيكلومين هيدروكلوريد في 50 ml حمض كلور الماء (0.1 N)،

ثم يؤخذ 5 ml من المحلول السابق ويمدد إلى 50 ml بنفس المحل، وتقاس الامتصاصية ضمن مجال λ=200-400nm فتكون الامتصاصية أعظمية عند الطول الموجي λ= 213 nm.



٣–كرماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC :

المحلول العياري: يذاب 50 mg من ديسيكلومين هيدروكلوريد العياري في الميتانول ويمدد حتى 50 ml بنفس المحل.

محلول العينة: يذاب 250 mg من المادة في الميتانول ويمدد حتى 5 ml بنفس المحل.

نطبق جزء من المحاليل السابقة على صفيحة من السيلكاجل ونستخدم الطور المتحرك التالي:

أمونيا مركزة: خلات الإيتيل: ماء: بروبانول بنسبة 5 :10 :10 :75.

الكشف: نجفف الصفيحة في الهواء، ونرش الصفيحة بمحلول ممدد من Potassium Iodobismuthate ونفحص مباشرة. نحصل على تطابق في الحجم واللون والمكان لمحلولي العياري والعينة.

٤– **درجة الانصهار** : 169 C° –174 C°.

٥– **درجة الحموضة:**

يذاب 100 mg من المادة في 10 ml من الماء، فنحصل على محلول تركيزه 10 mg/ml، يتم قياس درجة حموضته. تتراوح درجة الحموضة بين 5.5 – 5.

٦– **التفاعل مع كاشف نسلر:** وهو عبارة عن مزيج من كلوريد الزئبق ويوديد البوتاسيوم في الوسط القلوي.

نذيب كمية من ديسيكلومين هيدروكلوريد في 1 ml ماء، ثم نضيف 1ml من كاشف نسلر فيتشكل راسب برتقالي دليل على وجود زمر NH.

٧– **الكشف عن شوارد الكلوريد:** نذيب 20 mg من ديسيكلومين هيدروكلوريد في 10 ml ماء، ثم نأخذ 5 ml من المحلول السابق ونضيف له 2 ml حمض الآزوت (2 N) و2 ml من محلول نترات الفضة (0.1 N)، فيتشكل راسب أبيض لا ينحل في حمض الآزوت المركز ولكن ينحل بإضافة كمية فائضة من محلول هيدروكسيد الأمونيوم (6 N).



المعايرة: (مطيافية الأشعة فوق البنفسجية)

نذيب 0.05 g (50 mg) من المادة في 50 ml من حمض كلور الماء (0.1 N).

نأخذ 5 ml من المحلول السابق ونمدد حتى 50 ml بحمض كلور الماء (0.1 N).

نقيس الامتصاصية عند الطول الموجي λ=213 nm، بعد تصفير الجهاز على ناصع من حمض كلور الماء (0.1N).

الحسابات: نحسب كمية ديسيكلومين هيدروكلوريد وفق العلاقة:

$$\frac{A}{Ax} = \frac{C}{Cx}$$

حيث:

A: امتصاصية المحلول العياري 0.085.

A_x: امتصاصية العينة.

C: تركيز المحلول العياري 0.1 mg/ml.

C_x: تركيز العينة.

انتهت المحاضرة الخامسة

الجامعة العربية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

كلية الصيدلة

السنة الخامسة



الكيمياء الدوائية

القسم العملي

أ. د. صالح طريفي

د. عماد سكوتي

٢٠٢٣-٢٠٢٤

الفينوباربيتال
Phenobarbital

التسمية **IUPAC name**

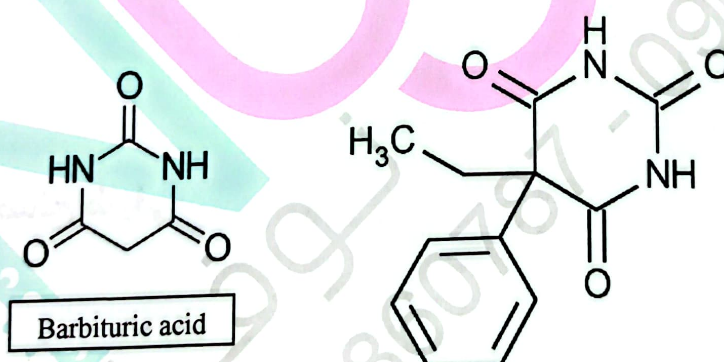
5-ethyl-5-phenylbarbituric acid.

الصفات الفيزيائية:

مسحوق بلوري أبيض أو بلورات عديمة اللون. ضعيف الانحلال في الماء، ينحل بسهولة في الإيتانول 96%.

يشكل مركبات منحلة بالماء مع الهيدروكسيدات القلوية والكربونات والأمونيا.

الصيغة:

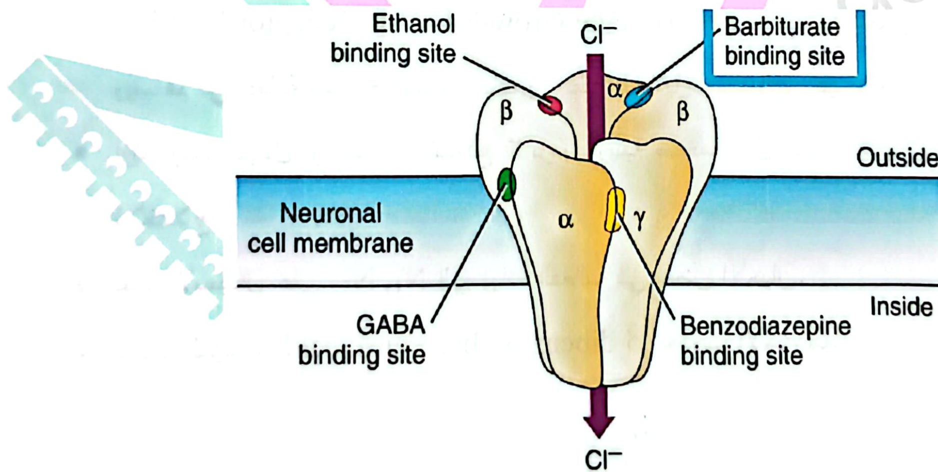


الصيغة المجملة: $C_{12}H_{12}N_2O_3$

الوزن الجزيئي: 232.24 g/mol

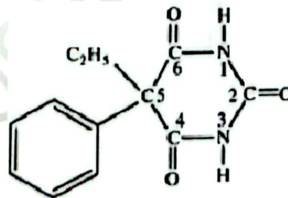
التأثير الدوائي:

- يعتبر الفينوباربيتال من مشتقات الباربيتورات طويلة التأثير حيث تصل المدة إلى ٨-١٢ ساعة.
- يزيد الفينوباربيتال من زمن فتح القنوات الخاصة بشوارد الكلوريد مما يؤدي لتثبيط الجملة العصبية المركزية.
- يتواسط الفينوباربيتال أفعاله من خلال الارتباط بتحت الوحدات الخاصة بالمستقبل $GABA_A$ مما يؤدي إلى فتح قنوات الكلوريد واستمرار فتحها لتسمح بتدفق ثابت لهذه الشوارد لداخل الخلايا العصبية.
- يؤدي استمرار تدفق الشوارد لداخل الخلايا إلى فرط استقطاب الخلية العصبية والذي يؤدي إلى ازدياد عتبة تشكيل كمون العمل وهو ما يفسر تأثير الفينوباربيتال لعلاج الاختلاجات العصبية.
- يستقلب الفينوباربيتال في الكبد ويطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية.
- يحرّض الفينوباربيتال الأنزيمات الكبدية CYP450 لذلك يجب توخي الحذر لدى إعطائه مع باقي الأدوية وكمثال على ذلك يمكن أن يحدث الحمل عند امرأة تأخذ الفينوباربيتال بالتزامن مع مانعات الحمل الفموية لأن تحفيز الفينوباربيتال للأنزيمات الكبدية يسرع من استقلاب الأستروجينات والبروجيسترونات وبالتالي نقص فعالية هذه المواد في مانعات الحمل الفموية.



علاقة البنية بالتأثير :

- إدخال مستبدلين في الموقع ٥ يعطي مشتقات ذات تأثير منوم.
- طول السلسلة الجانبية في الموقع ٥ يلعب دور أساسي في الفعالية ومدة التأثير، كلما كانت السلسلة أطول كانت الفعالية أكبر ومدة التأثير أقل.
- إدخال ذرة كبريت مكان الاوكسجين في الموقع ٢ يعطي مركبات بتأثير أسرع ومدة أقل.
- إدخال جذر الميتيل في الموقع ١ يؤدي إلى زيادة التأثير ونقصان مدته.
- إدخال مجموعة قطبية إلى سلسلة الألكيل في الموقع ٥ يجعل المركب قطبي وبالتالي فإنه يطرح دون استقلاب أي مدة تأثير أطول.
- استبدال الموقع ٥ في حلقة الهيدانتوئين مهم جداً ويفضل مع ثمالة فينيل حيث إن إدخال ثمالتي فينيل يقود إلى الفعالية القصوى المضادة للاختلاج.
- استبدال ثمالة الفينيل بمجموعات ألكيلية يوسع الطيف المضاد للاختلاج.
- استبدال الموقع ٣ في حلقة الهيدانتوئين بمجموعة إيتيل أو ميتيل يزيد الفعالية المضادة ل cMet (Hepatocyte Growth Factor Receptor.HGFR)وهو بروتين يحسن من توليد الأعصاب المحيطة ويساهم في عملية إصلاح العصب بالتأثير على الخلايا العصبية أو غير العصبية.
- إزالة زمرة الفينيل أو استبدال الموقع ٣ بزمر أريلية ضخمة مثل البنزين...الخ يزيل أو يقلل الفعالية المضادة للاختلاج.
- يقود الاستبدال على N_1, N_3 إلى زيادة الفعالية في بعض الأحيان.
- يسبب المركب 5,5 dibenzoyl barbituric acidحدوث الاختلاجات.

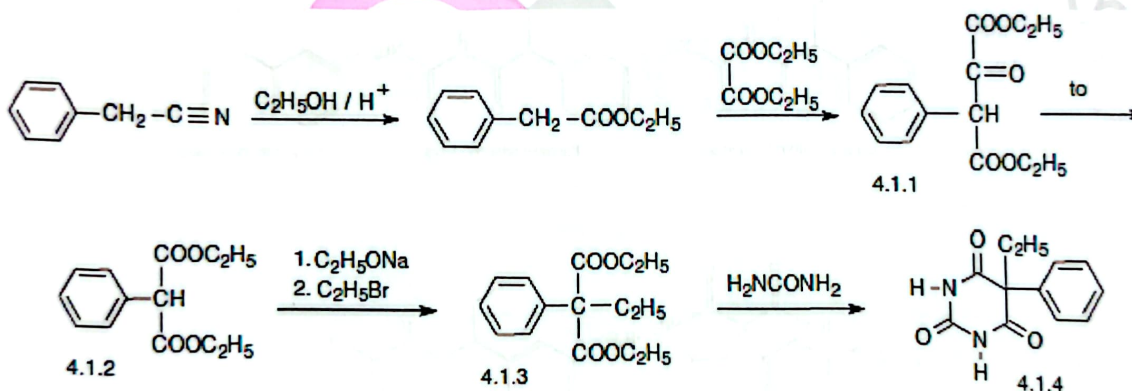


Phenobarbital

الاصطناع:

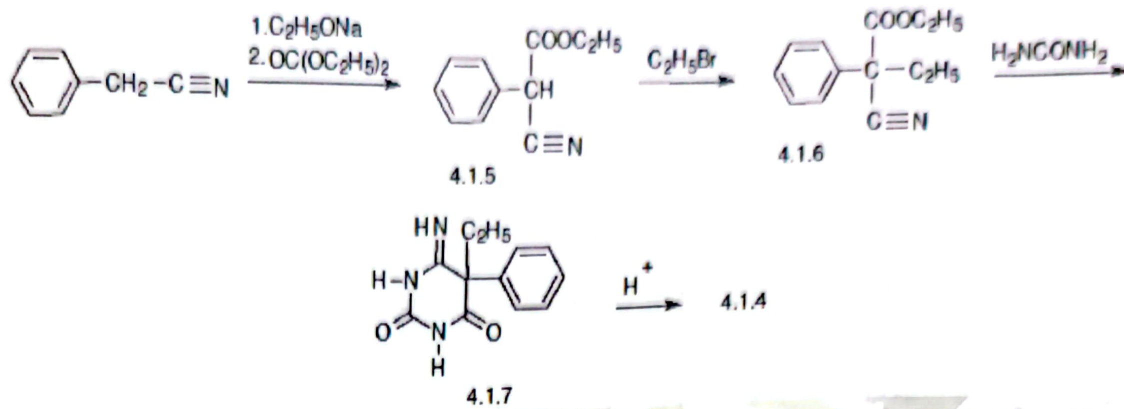
الطريقة الأولى:

١- أسترة البنزين نتريل بوجود الايتانول في وسط حمضي.
٢- أسيلة ثمالة البنزيل باستخدام مركب داي ايتيل اوكزالات.
٣- تسخين المركب الناتج و تحرير غاز أول أكسيد الكربون لينتج المركب a-phenyl-malonic-acid diethyl ester
٤- نزع البروتون من ثمالة البنزيل باستخدام ايتانولات الصوديوم و التفاعل مع بروميد الايتيل يقود إلى المركب a- acid diethyl ester–malonic–phenyl–ethyl
٥- تكثيف المركب الأخير مع اليوريا للحصول على الفينوباربيتال.

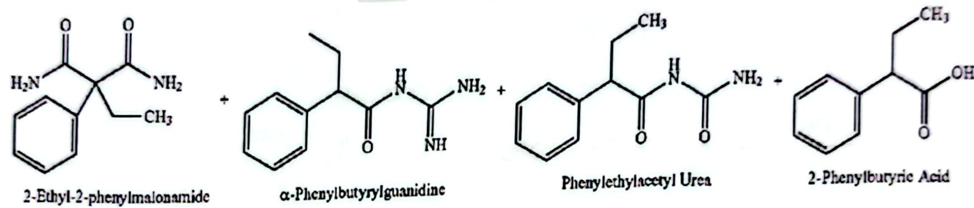


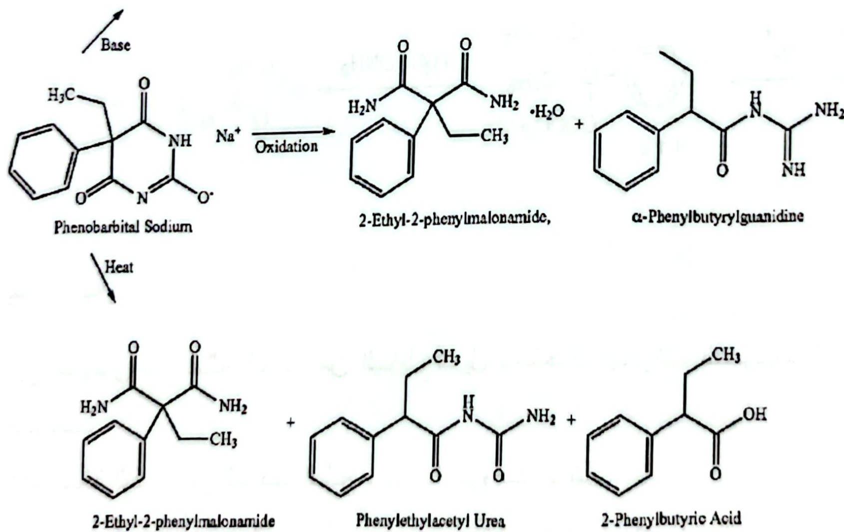
الطريقة الثانية:

١- نزع البروتون من ثمالة البنزيل من البنزيل نتريل باستخدام ايتانولات الصوديوم ثم التفاعل مع مركب داي ايتيل كربونات.
٢- ألكلة ثمالة البنزيل في المركب الناتج باستخدام بروميد الايتيل.
٣- تكثيف المركب الناتج مع اليوريا للحصول على مشتق ٤– ايمينوفينوباربيتال.
٤- حلمهة المركب السابق للحصول على الفينوباربيتال.



نواتج تخرب فينوباربيتال الصوديوم:

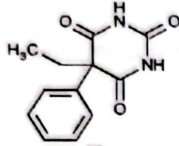


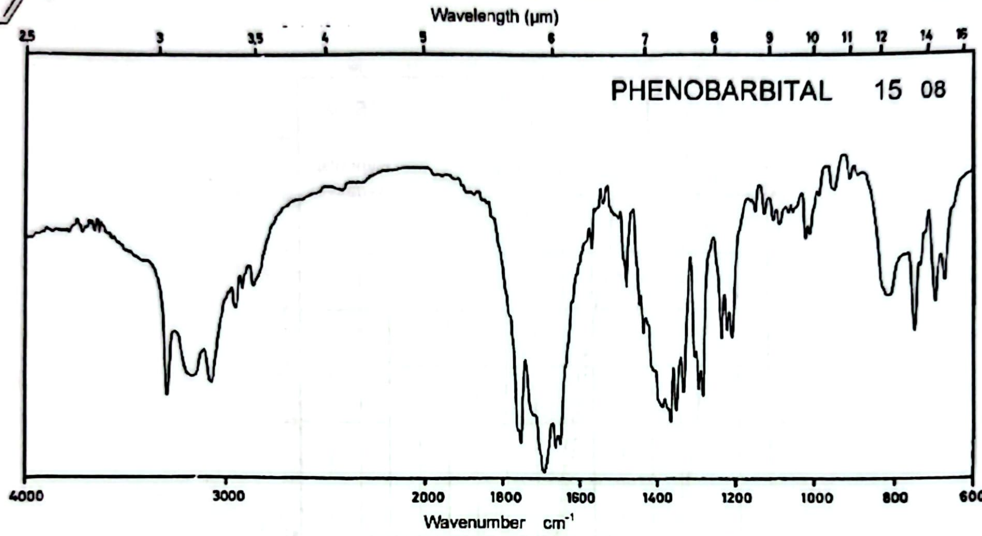


الأشكال الصيدلانية: مضغوطات، محلول فموي، محلول حقني كملح صوديومي.

الذاتية:

١- **طيف الأشعة تحت الحمراء IR:** وذلك من خلال تحضير قرص منه بواسطة بروميد البوتاسيوم KBr وتسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء ومقارنته مع طيف المركب العياري.



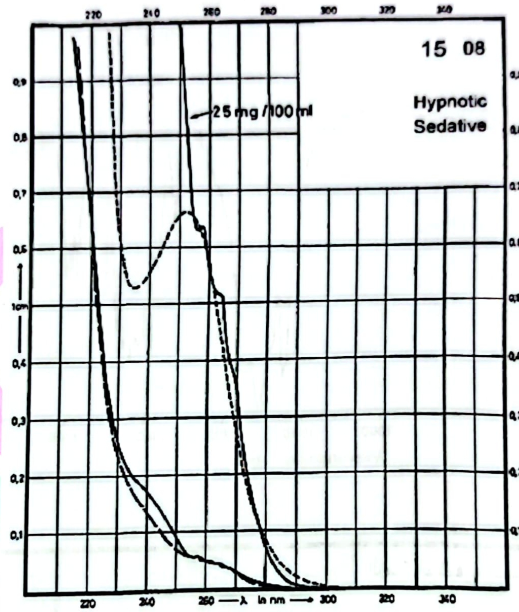


الزمرة الوظيفية المميّزة	العدد الموجي
امتطاط الرابطة O-H	$3600\text{-}3650\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C=Cالعطرية	$1600+1475\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة N-O	$1350\text{-}1550\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C-H=العطرية	$3050\text{-}3150\ cm^{-1}$
انحناء خارج المستوي تعبّر عن الرابطة CH_3	$1450\text{-}1375\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C-N	$1350\text{-}1000\ cm^{-1}$
امتطاط الرابطة C=O الكربونيل	$1700cm^{-1}$

٢- طيف الأشعة فوق البنفسجية :

يذاب 25mg من الفينوباربيتال في هيدروكسيد الصوديوم [0.1M] ويمدد في دورق حجمي 100ml، وتقاس الامتصاصية ضمن مجال λ=200-400nm فتكون الامتصاصية أعظمية عند الطول الموجي λ=252nm.

يملك طول موجي أعظمي عند 258nm في الميتانول بتركيز 2mg/100ml.



٣- كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC :

- يذاب 10mg من فينوباربيتال العياري في الايتانول 96%، ويمدد في دورق حجمي 10ml بنفس المحل.
- تعاد نفس التجربة على عينة فينوباربيتال المدروسة
- نطبق جزء من المحاليل السابقة على صفائح السيلكاجل ثم نجفف في الهواء ونفحص عند طول الموجة 254nm، نحصل على تطابق في الحجم والفلورة لمحلولي العياري والعينة.

٤- **درجة الانصهار**: تمزج المادة مع مركب عياري بكميات متساوية ثم تحدد درجة الانصهار، يجب ألا تزيد عن درجة انصهار المادة العيارية (حوالي 176 C°) عن ٢C°.

٥- **درجة الحموضة:**

يذاب 5 gr من المادة في كمية من الماء بالكامل ثم يمدد حتى ال 50ml بنفس المحل.

pH المحلول لا يتجاوز 10.2

٦- **التفاعل العام للباربيتورات الغير مستبدلة عند ذرات الآزوت:** نحل مسحوق المادة في 3ml من الميتانول، نضيف 0.1ml من محلول 100g/L من مزيج نترات الكوبالت وكلوريد الكالسيوم. نمزج جيداً ثم نضيف مع التحريك 0.1ml من محلول هيدروكسيد الصوديوم 2M، نلاحظ تشكل معقد بلون أزرق إلى بنفسجي.

٧- نضيف إلى مسحوق فينوباربيتال 2ml من الايتانول، ثم نضيف قطرة من محلول كلوريد الكوبالت وقطرة من الأمونيا المركزة فينتج لون بنفسجي.

٨- نضيف لمسحوق المادة 4ml من هيدروكسيد الصوديوم 0.1M، ثم نضيف ٤ قطرات من محلول كلوريد

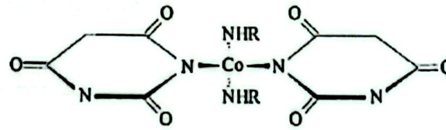
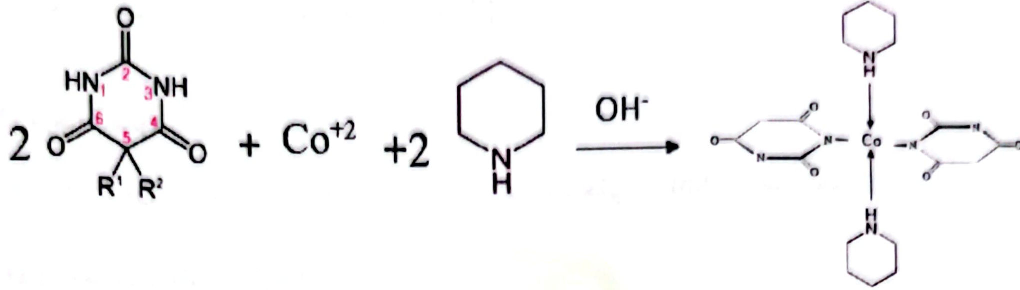


Figure 3.10.3 Amine complex

الزئبق 65g/L فينتج راسب أبيض يذوب بإضافة 5ml من الأمونيا المركزة.

٩- نحل 0.1g من المادة في 2ml من حمض الكبريت المركز ثم نضيف قطرات من نتريت الصوديوم، ينتج لون أصفر برتقالي مع بريق بلون بني.

١٠- **تفاعل Zwikker**: نضيف إلى محلول المادة في الإيتانول قطرات من نترات الكوبالت ١% في الإيتانول وقطرات من البيبيريدين، فيتشكل معقد بلون بنفسجي.



١١- **التفاعل مع نترات الزئبق:** نحل المادة في الايتانول ثم نضيف نقاط من الكاشف ونحرك لمدة دقيقتين، يتشكل لون رمادي أو أسود (يقارن مع أنبوب اختبار يحوي الكحول مع الكاشف).

١٢- نغلي 0.1g من المادة مع 10ml من هيدروكسيد الصوديوم 2M، يتحول لون ورقة عباد الشمس الحمراء على فوهة الأنبوب إلى أزرق.

المعايرة: (حسب الدستور البريطاني)

نحل 0.1g من المادة في 5ml من البيريدين.

نضيف 0.5ml من مشعر تيمول فتالين.

نضيف 10ml من محلول نترات الفضة 8.5% في البيريدين.

نعاير بواسطة هيدروكسيد الصوديوم 0.1M في الايتانول حتى ظهور اللون الأزرق.

الحسابات: كل 1ml من هيدروكسيد الصوديوم 0.1M تكافئ 11.61mg من $C_{12}H_{12}N_2O_3$

طريقة ثانية للمعايرة :

نحل 0.1g من المادة في 20ml من الأسيتون (أو الكحول).

نضيف 1ml من مشعر تيمول فتالين.

نعاير بواسط هيدروكسيد الصوديوم 0.1M في الإيتانول حتى انقلاب اللون إلى الأزرق.

الحسابات: كل 1ml من هيدروكسيد الصوديوم 0.1M تكافئ 23.22mg من $C_{12}H_{12}N_2O_3$